THESIS BERLIN 1929

1929

Aus der Universitäts-Frauenklinik (Dirg.: Prof. Dr. Wagner)

Experimentelle Untersuchungen über die Dauerbrunst bei weißen Mäusen und Ratten

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

vorgelegt von

Fritz Faust

aus Belovar

Tag der Promotion: 25. 6. 1929

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

5

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. von Eicken.
Referenten: Prof. Dr. B. Zondek
Prof. Dr. Wagner.

Experimentelle Untersuchungen über die Dauerbrunst bei weißen Mäusen und Ratten

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/experimentelleun0000frit_z0f5

Das vielumstrittene Problem der inneren Sekretion der weiblichen Keimdrüsen hat von dem Zeitpunkte an große Fortschritte gemacht, als man das geeignete Testobjekt für die Wirkung des Ovarialhormons im Brunstzyklus der weißen Maus gefunden hatte. Die bis dahin herrschende Meinung, die z. B. die Wachstumsanregung des Uterus als spezifische Wirkung eines aus den Ovarien stammenden lipoiden Stoffes ansah (Fellner, Schröder, Garbig) wurde durch Untersuchungen B. Zondeks widerlegt, der nachweisen konnte, daß das Wachstum des Uterus auch durch eine Reihe von proteinogenen Stoffen herbeigeführt wird, die nicht aus den Ovarien stammen. Zondek zeigte damit, daß die Wachstumsanregung des Genitale für sich allein nicht als Testobjekt für Ovarialhormon angesehen werden kann.

Königstein hatte in einer Arbeit (Pflügers Archiv für die ges. Physiol. 1907) festgestellt, daß bei der Ratte sowohl in der Cervix als auch in der Scheide zyklische Epithelveränderungen ablaufen und daß diese wahrscheinlich mit den Brunstvorgängen in Zusammenhang stehen. In Amerika hatte Stockard und Papanicolau, Long und Evans sowie Allen die Veränderungen der Genitalschleimhaut bei Nagetieren genau studiert und die Beziehungen dieser Veränderungen zum Ovarium festgelegt. Durch ein einfaches Verfahren, Abstrich des Scheidensekrets, konnte die jeweilige Brunstphase festgestellt werden. Allen und seine Mitarbeiter benutzten das kastrierte Tier als Testobjekt.

In Deutschland gingen Zondek und Aschheim daran, mit Hilfe dieses Testobjektes eine Reihe von Fragen, die mit der inneren Sekretion der weiblichen Keimdrüsen in engstem Zusammenhang stehen, zu klären. In der für die heutige Arbeitsrichtung auf diesem Gebiete wichtigen Publikation „Exp. Unters. über d. Funktion u. d. Hormon d. Ovariums“ (Archiv für Gynäk. Bd. 127, Heft 1, 1925) haben diese beiden Autoren festgestellt, welche Zellen das Ovarialhormon produzieren, wie sich die Ova-

rialfunktion in der Schwangerschaft verhält, welche Beziehungen zwischen dem Hormon und den Lipoiden bestehen und schließlich welches die Eigenschaften des Hormons sind.

Es ist zum Verständnis der im folgenden beschriebenen Versuche, die eine Fortführung der Zondek-Aschheim'schen Untersuchungen bedeuten, notwendig, kurz auf die Ergebnisse dieser Arbeit einzugehen. Zondek und Aschheim bestätigten im wesentlichen die Angaben, die Allen über die Veränderungen an Ovarien, Tuben, Uterus und Scheide erhoben hat. Auf Grund ihrer Untersuchungen teilen sie die Veränderungen, die sich zyklisch von einer Brunstphase bis zur nächsten am Genitale der weißen Maus abspielen, in 4 Phasen ein:

1. Dioestrus = sogenanntes Ruhestadium (ein absolutes Ruhestadium gibt es beim geschlechtsreifen Tier ebensowenig wie beim Menschen).
2. Prooestrus = Proliferationsphase.
3. Oestrus = Brunst.
4. Metoestrus = Abbauphase.

Die Zeit von Oestrus zu Oestrus schwankt, bei vielen Tieren findet man eine Pause von 3—4 Tagen, bei anderen von 8—10 Tagen, auch längere Intervalle kommen gelegentlich vor. Der Durchschnitt ist 6—8 Tage. Die zyklischen Vorgänge am Scheidenepithel der Maus wurden von Zondek und Aschheim sowohl histologisch als durch Abstrichverfahren untersucht und sie geben von den einzelnen Brunstphasen folgende Definition:

1. Dioestrus: „Man muß die letzten Vorgänge des Abbaus und die ersten des Wiederaufbaues dem Dioestrus zurechnen. Der Scheidenabstrich zeigt mäßige Mengen Epithelien, mehr oder weniger zahlreiche Leukozyten und fädige oder körnige Gerinnungsmassen, die nach ihrer mucicarminpositiven Reaktion als Schleimfäden und Schleim bezeichnet werden können. Der Durchschnitt durch die Scheidenschleimhaut zeigt basales Zylinderepithel und ihm aufsitzend ein zylindrisches Schleimepithel, an manchen Stellen bereits zwei Reihen polygonaler Zellen zwischen Zylinderepithel und Schleimepithel zwischengeschaltet. Bei diesen Befunden in der Vagina finden sich im Ovarium Corpora lutea des letzten vorangegangenen Zyklus mit Zellen, die bei Hämatein-

Eosinfärbung blau gefärbt sind, ältere Corp. lutea früherer Zyklen mit mehr rotgefärbten Zellen und kleine oder mittlere Follikel."

2. Prooestrus: „In der Aufbauphase zeigt die Vagina ein hohes geschichtetes Plattenepithel. Dem Basalepithel sitzen 8—10 Reihen polygonaler Zellen auf, die als oberste Lage die Schleimzellen tragen. Die unter dem Schleimepithel liegenden abgeplatteten Zellen zeigen Keratohyalinkörnchen. Kernteilungen sind vorhanden. Leukozyten fehlen. Der Scheidenabstrich zeigt nur kernhaltige z. T. mucicarminpositive Zellen, die man meist nur einen Tag lang findet (Epithelzellen). Die zugehörigen Ovarien weisen Follikel auf, die größer sind als im vorigen Stadium und eine Follikelhöhle zeigen. Daneben Corp. lutea früherer Zyklen."

3. Oestrus: „Im Brunststadium findet man in der Scheide 10—12 Reihen geschichtetes Plattenepithel. Die obersten Reihen bestehen aus kernlosen, platten, mit Eosin stark färbbaren Zellen (Verhornung?). Diese Zellen stoßen sich ins Lumen ab. Leukozyten fehlen. Der Scheidenabstrich weist dementsprechend nur abgestoßene kernlose Zellen auf, die Zondek-Aschheim als Schollen bezeichnen. Solche Zellen finden sich oft nur an einem Tag, bisweilen aber länger (2—3 Tage). Sie erscheinen dann allmählich verklumpt, nehmen auch das Eosin nicht mehr recht an. Das Ovarium enthält zu Beginn des Oestrus große Foellikel mit großer Follikelhöhle, kleinen Granulosa-Zellen, umgeben von 2—3 Reihen Thecazellen."

4. Metoestrus: „Die Abbauphase ist charakterisiert durch eine Zerstörung des geschichteten Epithels, das schnell auf 4—5 Reihen reduziert wird, wobei massenhaft Leukozyten auftreten. Anfangs finden sich noch Schollen, in die oft Leukozyten eingedrungen sind, ferner mehr oder weniger zahlreiche Epithelien. Im Verlaufe des Metoestrus sieht man oft eine Gerinnungsmasse, auch viel Zelldetritus neben den Epithelien und Leukozyten. Im Ovarium zeigen sich junge Corp. lutea die von den vorhandenen älteren durch ihre blaue Farbe bei Hämatein-Eosinfärbung und die geringe Größe ihrer Granulosa-Zellen leicht zu unterscheiden sind.

„Die kastrierte Maus zeigt, besonders wenn sie nicht durch vorangegangene Abstriche täglich gereizt wurde, eine basale Zellschicht und auf ihr eine Schicht Schleimzellen, wie wir sie im Dioe-

strus finden. Der Abstrich zeigt dementsprechend Epithelien, Schleimfäden und mehr oder weniger Leukozyten. Schollen treten meist nur vereinzelt auf."

Die Allen'schen sowie Zondek-Aschheim'schen Versuche haben einwandfrei ergeben, daß der Zyklus absolut vom Ovarium abhängig ist. Daß das Testobjekt spezifisch ist, wurde von Zondek und Aschheim durch Versuche mit parenteraler Eiweißzufuhr und Implantation bezw. Verfütterung drüsiger Organe (Leber, Milz, endokrine Drüsen) bewiesen, wobei die Ovarialfunktion" nicht ausgelöst werden konnte. Auch durch Einpflanzung von Ovarialrinde konnte der ovarielle Zyklus bei der kastrierten Maus nicht ausgelöst werden. Daraus ist zu schließen, daß sich in der Ovarialrinde, also im Keimepithel, Stroma und Primordialfollikel kein Hormon befindet. Versuche von Einpflanzung kleiner Follikel erwiesen sich manchmal als positiv, nur ist die Quantität des in den kleinen enthaltenen Hormons meist nicht genügend, um das Schollenstadium zu erzeugen. Andererseits ergab die Implantation der Wand reifender bezw. sprungreifer Follikel sowie die Injektion von Follikelsaft stets schon nach 48 Stunden reines Schollenstadium. Damit war erwiesen, daß in der Follikelwand reifender bezw. sprungreifer Follikel die spezifischen d. h. hormonalen Substanzen stets vorhanden sind und daß Follikelsaft sprungreifer Follikel spezifisch wirkend ist. Die Injektion von in Alkohol-Chloroform gelösten Lipoiden des Corpus luteum erwies sich stets als stark wirksam, besonders stark das Corp. luteum der Blüte. Da dieses wesentlich aus Granulosa-Luteinzellen besteht, so erklärten Zondek-Aschheim die Granulosa-Zellen als den Sitz des Hormons. Sie bewiesen aber auch die Beteiligung der Thecazellen an der Produktion des Hormons.

Die Ovarialrinde von Schwangeren kann im Gegensatz zum negativen Ergebnis bei Nichtschwangeren Ovarialhormon enthalten. Diese hormonale Funktion der Ovarialrinde bei Schwangeren dürfte auf die gehäufte Follikelatresie und dadurch bedingte Thecazellenwucherung zurückzuführen sein. Zondek-Aschheim bewiesen ferner, daß weder in der Uterusschleimhaut noch in der Decidua Ovarialhormon enthalten ist. Nach ihnen sind die Lipoide des Ovariums auch nicht identisch mit dem Hormon. Es sei noch erwähnt, daß der Unterschied zwischen dem uterinen und ovari-

ellen Zyklus bei der Maus u. a. darin besteht, daß beim Tier der Höhepunkt der Corpus-luteum-Funktion und der Proliferation (Oestrus) nicht zusammenfallen wie beim Menschen. Das Schollenstadium entspricht vielmehr dem Zeitpunkt des Follikelsprunges.

Daueroestrus.

Nachdem es Zondek gelungen war, das Hormon des Eierstockes in wasserlöslicher Form darzustellen (Follikulin), wurden mit diesem reinen Hormon biologische Versuche ausgeführt. So konnten Zondek und Aschheim zeigen, daß das Hormon genau wie die Implantation von Ovarialgewebe bei der kastrierten Maus die Brunst auslöst, d. h. Vergrößerung des Uterus, Aufbau der Scheidenschleimhaut mit Verhornung der obersten Zellschichten verursacht und im Scheidensekret zum reinen Schollenstadium führt*. Injiziert man Folliculin infantilen Tieren, so tritt bei diesen eine sexuelle Frühreife auf, die sich durch charakteristische Brunstzeichen äußert. Derartige junge Tiere werden vom Bock als sexuell reif erkannt und gejagt. Durch Dauerinjektion von Folliculin konnte sowohl beim kastrierten, als auch beim infantilen Tier eine Dauerbrunst ausgelöst werden, sodaß der Scheidenabstrich tage- und wochenlang reines Schollenstadium aufwies. Es ergibt sich also daß die Dauerbrunst durch Dauerhormonisierung ausgelöst werden kann.

Im folgenden soll nun gezeigt werden, daß die Dauerbrunst auch durch ganz andere, und zwar verschiedenartige Einwirkungen auf das Ovar hervorgerufen werden kann. Es handelt sich hierbei stets um eine Schädigung des Ovars, sei es durch Röntgenbestrahlung, durch chronische Vergiftung oder durch avitaminotische Ernährung der Tiere. An Hand unserer Untersuchungen läßt sich zeigen, wie trotz hochgradiger morphologischer Veränderungen und verschiedenartiger anatomischer Schädigungen des Ovars der gleiche biologische Effekt, d. h. die Dauerproduktion von Hormon und die chronische Ueberschüttung des Organismus mit demselben erzielt werden kann. An den Ovarien sind hierbei (z. B. nach Röntgenbestrahlung) so starke deletäre Wirkungen wahrnehmbar,

* Klin. Wochenschr. 1926, 5. Jg. Nr. 47. „Ovarialhormon, Wachstum d. Genit., sex. Frühreife."

daß man geneigt ist, die Keimdrüsen morphologisch für tot zu erklären, während sie sich biologisch noch in einer Höchstphase funktionellen Geschehens befinden.

I. Daueroestrus nach Röntgenbestrahlung.

Die elektive Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Keimdrüsen ist heute unbestritten. Mit Hilfe des Testobjektes hat sich die Forschung mit der Frage beschäftigt, in welcher Weise die Röntgenschädigung auf die Brunst wirkt. Die diesbezüglichen Untersuchungen wurden fast gleichzeitig von Parkes (England) und von v. Schubert (Berlin) sowie später von Schugt (Göttingen) ausgeführt. v. Schubert hat in seiner Arbeit („Exp. Unters. über d. Wirkung d. Röntgenstrahlen auf d. Oestrus d. weißen Maus", Habilitationsschrift 1926) die Röntgenschädigung des Ovars ausführlich beschrieben. Hier sei nur kurz wiederholt, daß die Röntgenschädigung mit Autolyse des Eies beginnt, daß die Follikelzellen allmählich zerfallen und die Follikel schließlich ganz aufgelöst werden. Je nach der Stärke der Bestrahlung dauert diese Auflösung wenige Tage bis mehrere Wochen. Die reifen Corp. lutea dagegen zeigen bedeutende Resistenz gegen Bestrahlung. Auffallend sind die erweiterten und mit Blut strotzend gefüllten Gefäße des Stromas.

Wir haben diese Versuche mit Röntgenbestrahlung nochmals aufgenommen. Das Scheidensekret wurde mit der Platinöse möglichst hoch aus der Scheide entnommen, auf dem Objektträger in Alkohol fixiert und mit Hämatoin-Eosin sowie auf Schleim mit Mucicarmin gefärbt. Im allgemeinen wurde einmal am Tage der Abstrich gemacht. Im folgenden seien unsere Beobachtungen an den Röntgentieren im Auszuge wiedergegeben:

Maus T 73 wurde vom 16. April an untersucht. Vom 16.—23. 4. zeigt der Scheidenabstrich das Bild des Dioestrus: Mäßige Mengen Epithelien, mäßig viel Leukozyten und Schleim. Vom 26.—28. 4. reines Schollenstadium. Vom 29. 4.—9. 5. wieder Bild des Dioestrus. Am 9. 5. reines Schollenstadium. Am 12. 5. wird das Tier mit der von v. Schubert angegebenen Dosis (300 R) bestrahlt. Bis zum 21. 6. tritt noch vier Mal reines Schollenstadium auf, unterbrochen von normalen metoestrischen und dioestrischen Phasen. Am 23. 6. beginnt ein Schollenstadium, das bis zum 5. 7. anhält. Am 29. 6. wird das Tier nochmals mit der gleichen Dosis (300 R) bestrahlt. Vom 6.—9. 7. verschwinden die Schollen

und weichen einem kurzen Metoestrus mit zahlreichen Leukozyten und Epithelien, um aber vom 10.—21. 7. erneut aufzutreten. Diesem mit einer kurzen Unterbrechung 3 Wochen währenden Daueroestrus folgt ein verlängerter Metoestrus, der vom 23. 7. 14. 8. anhält. Nun gerät die Hormonproduktion vollends in Unordnung. Vom 15. 8. bis zum Tode des Tieres am 27. 11. zeigen sich fast ständig Schollen im Abstrich. Vom 15. 8.—15. 9. treten neben den mäßig zahlreichen Schollen auch mäßig viel Leukozyten und Schleim auf. Vom 19. 9. an werden die Schollen zahlreicher, während die Leukozyten und Epithelien völlig aus dem Sekret verschwinden. Vom 2. 10—27. 11. fast völlig reines Schollenstadium. (s. Anhang Kurve 1).

Am 27. 11. wird das Tier getötet. Die Uteri sind sehr groß. Ein Ovar wird für Fettfärbung, das andere in „Zenker" eingelegt. Die in ununterbrochenen Serien geschnittenen Ovarien ergeben als Beispiel histologisch:

Schnitt Nr. 4: Hochgradige Veränderungen des Ovariums, das nur aus Zellen des Follikelapparates besteht, wobei ein Follikel selbst nicht vorhanden ist.

Schnitt Nr. 5: Ovar besteht aus z. T. kleinen, z. T. großen, blasigen Zellen. An einzelnen Stellen sind noch die Reste eines zugrundegehenden Follikels zu erkennen.

Die Fettfärbung läßt an verschiedenen Schnitten verschieden starke Einlagerungen von sudanophilen Substanzen erkennen. Die Fetteinlagerung ist teils eine diffuse, unregelmäßige, teils findet sich das Fett bandförmig in den Randpartien des Ovars mit Freihaltung des Zentrums.

Maus T 72 zeigt vom 16. 4.—11. 5. viermal Schollen im Sekret, davon einmal, vom 2. -4. 5. reines Schollenstadium. Am 12. 5. Bestrahlung (300 R.). Vom 13.—24. 5. Bild des Dioestrus. Vom 26.—30. 5 Schollenstadium. Ab 1.—4. 6. wieder Bild des Dioestrus. Am 6. 6. reines Schollenstadium. Anschließend 5 Tage lang Bild des Dioestrus. Vom 19.—23. 6. reines Schollenstadium. Am 29. 6. zweite Röntgenbestrahlung (300 R). Bis zum 17. 7. tritt in Abständen von 7 Tagen noch dreimal reiner Oestrus auf. Vom 18.—28. 7. folgt eine verlängerte metoestrische Phase. Vom 30. 7.—4. 8. zeigt sich wieder ein 6 Tage anhaltender Oestrus. Ihm folgt mit kurzer Unterbrechung am 9. und 10. 8. wieder reines Schollenstadium. Vom 11. -17. 8. zeigen sich nur Leukozyten, Epithelien und Schleim. Am 17. 8., also 6 Wochen nach der 2. Röntgendosis völlig atypisches Abstrichbild. Es treten nämlich Schollen auf, die zwar nur in mäßiger Zahl aber fast ununterbrochen vom 18. 8. bis 18. 9. vorhanden bleiben. Daneben an einzelnen Tagen Leukozyten. Nach diesem vierwöchigen Daueroestrus scheint die Hormonproduktion

endgültig zu versiegen. Der Daueroestrus macht einem ausgesprochenen Metoestrus Platz, der vom 26. 9. 6. 12., also 10 Wochen ununterbrochen anhält. Während dieser 10 Wochen zeigt der Abstrich fast täglich massenhaft Leukozyten und ebenso zahlreich Epithelien. Nur am 25. 10. erscheinen neben den Leukozyten nochmals einzelne Schollen im Sekret.

Am 27. 11. wird das rechte Ovar entfernt und in Zenker eingelegt. Am 6. 12. ist das Tier tot. Uterus und Scheide werden eingelegt.

Der histologische Befund an den Ovarien ergibt:

Beispiel: Schnitt Nr. 5, lk. Ovar: Ovar besteht wie bei Maus T 73 aus Zellen des Follikelapparates. Von Follikeln keine Spur. Stark erweiterte Gefäße.

Schnitt Nr. 6, r. Ovar: Auch das rechte Ovar besteht aus blasig aufgetriebenen Zellen des Follikelapparates. Unterhalb der Rinde Reste von Follikeln mit gequollenen Epithelien.

Scheide: Etwa 7 Reihen polygonale Zellen auf einer Reihe Basalzellen. An anderen Stellen nur mehr 4—5 Reihen polygonale Zellen und diesen aufsitzend Schleimzellen mit Leukozyten durchsetzt. Im Lumen Leukozyten und abgestoßene Hornzellen.

Dieser Befund an der Scheide entspricht der von v. Schubert erwähnten Polymorphie des Vaginalepithels nach starker Röntgenbestrahlung.

Die histologischen Befunde an den beiden Röntgentieren bestätigen im wesentlichen die Arbeiten v. Schubert's. Darüber hinaus zeigen die Versuche, daß man mit Röntgenbestrahlung eine Dauerbrunst auslösen kann, daß ferner nach gewisser Zeit die Produktion des Hormons endgültig versiegt. Dem histologischen Präparat ist es jedoch nicht anzusehen, ob das Ovar noch Hormon produziert oder funktionslos ist. Die Untersuchungen zeigen, wie wichtig es bei der Beurteilung von Ovarschädigungen ist, anatomische und funktionelle Untersuchungen nebeneinander hergehen zu lassen.

II. Daueroestrus durch Nährschaden (Avitaminose).

Die Versuche, die wir an 4 Ratten mit avitaminotischer Ernährung machten, ergaben das übereinstimmende Resultat, daß nach etwa 4 6wöchiger Reisfütterung gleichzeitig mit beginnen-

der Gewichtsabnahme ein Daueroestrus auftrat. Die Tiere, die ausschließlich mit poliertem Reis gefüttert wurden, gingen meist nach mehrwöchigem Daueroestrus unter weiterem Abfall der Gewichtskurve zugrunde. Die histologische Untersuchung der Ovarien ergab ein Ueberwiegen der Corpora lutea, die aus Mangel an Zwischengewebe eng aneinander stehen. Die Follikelbildung erscheint im allgemeinen gehemmt, die Eier sind zum Teil zugrunde gegangen. Die Corpora lutea enthalten wenig oder kaum Fett.

Ratte 72.

Ratte 72 wurde vom 18. 5. an mit poliertem Reis gefüttert. Ab 4. 6. wird das Scheidensekret untersucht und ergibt bis zum 14. 6. das Bild des Dioestrus: mäßig viel Epithelien, Schleim und Leukozyten. Das Gewicht des Tieres betrug am 5. 6. 110 g. Am 15. 6. zeigt das Scheidensekret einige wenige Schollen neben dem Bild des Dioestrus. Das Gewicht beträgt 100 g. Vom 16. 6.—26. 6. zeigt das Scheidensekret ausschließlich Leukozyten, also das Bild des Metoestrus. Am 28. 6. zeigt sich reines Schollenstadium und hält ohne Unterbrechung bis zum 1. 8. an. Während dieses 5-wöchigen Daueroestrus' nimmt das Gewicht des Tieres kaum ab. Am 21. 7. wiegt es 102 g. Am 1. 8. wird das Tier kastriert. Ein Ovarium wird für Fettfärbung, das andere in Zenker eingelegt. Am 2. 8. ist das Tier tot. Das Gewicht beträgt 73 g.

Der histologische Befund ergibt:

Beispiel, Schnitt Nr. 4: Sehr gefäßreiches Ovarium, enthält 6 Corpora lutea mit wenig Zwischengewebe, sodaß die C. l. eng aneinander stehen. Ein Follikel mit Follikelhöhle und Cumulus oophorus vorhanden. Die Corpora lutea enthalten wenig oder kaum Fett.

Ratte 77.

Ratte 77 wurde ebenfalls vom 18. 5. an ausschließlich mit poliertem Reis gefüttert. Ab 4. 6. wird täglich der Abstrich gemacht. Am 5. 6. wiegt das Tier 165 g. Das Scheidensekret zeigt am 5. 6. reines Schollenstadium. Vom 6. 6.—12. 6. Bild des Dioestrus. Am 13. 6. beginnt ein Daueroestrus, der ununterbrochen bis 17. 7. anhält. Das Gewicht des Tieres beträgt am 4. 7. nunmehr 150 g. Am 18. 7. kastriert. Ein Ovarium für Fettfärbung, das andere in Zenker eingelegt. 19. 7. tot. Gewicht 102 g. (s. Anh. Kurve 2.)

Der histologische Befund ergibt:

Schnitt Nr. 5: Ovar enthält 7 Corpora lutea, eine Reihe kleiner Follikel und einen Follikel mit etwas größerer Follikelhöhle.

Schnitt Nr. 8: An einzelnen Stellen partielle Luteinisierung.

Schnitt Nr. 11: Im ganzen sind 3 Follikel mit Follikelhöhle vorhanden, wovon einer das zugrundegehende Ei enthält. Bei den anderen sind die Eier nicht mehr zu sehen.

Schnitt Nr. 15: Man sieht einen großen Follikel mit Follikelhöhle, Cumurus oophorus. Im Ei ist der Nucleolus deutlich zu sehen.

Fettfärbung: Im anderen Ovar sieht man 9 Corpora lutea und 2 partiell luteinisierte Follikel. Die Corpora lutea enthalten nur wenig sudanophile Substanzen, während in den kleinen Follikeln reichlicher Fett abgelagert ist. Wahrscheinlich handelt es sich um alte Corpora lutea.

Ratte 79.

Ratte 79, ab 18. 5. mit poliertem Reis gefüttert, wiegt am 4. 6. 110 g. Vom 4. 6.—13. 6. Bild des Dioestrus. Vom 14. 6.—20. 6. reines Schollenstadium. Während dieses 5 Wochen dauernden Oestrus' fällt das Gewicht kontinuierlich. Am 29. 6. betrug es 97 g, am 4. 7. 89 g, am 21. 7. nur mehr 75 g. Am 20. 7. kastriert. Ein Ovarium für Fett, das andere in Zenker eingelegt. Am 24. 7. tot.

Histologischer Befund:

Ovar enthält 2 Corpora lutea, die ziemlich reichlich sudanophile Substanzen enthalten, in den kleinen Follikeln etwas reichlicher Fett eingelagert. Ein einziger großer Follikel vorhanden.

Ratte 200.

Ratte 200 wurde ab 28. 9. mit poliertem Reis gefüttert. Ab 4. 10. wird das Scheidensekret untersucht und zeigt an diesem Tage neben Schleim einige wenige Leukozyten. Am 5. 10. reines Schollenstadium. Am 6. 10. Metoestrus. Am 10. 10. nochmals reines Schollenstadium. Am 11. 10. scheint die Hormonproduktion in Unordnung zu geraten und zeigt von diesen Tage ab bis zum 3. 11. massenhaft Leukozyten im Abstrich. Daneben an manchen Tagen etwas Schleim und einige Epithelien. Nach

diesem abnorm langen Metoestrus beginnt am 5. 11. ein Daueroestrus, der sich in reinem Schollenstadium äußert und bis zum 7. 12. ununterbrochen anhält. Am 8. 12. tot. Ein Ovarium wird für Fettfärbung, das andere in Zenker eingelegt.

Histologischer Befund:

Schnitt Nr. 3: Das Ovarium besteht fast nur aus C. l., die dicht aneinanderstehen, Gefäße enthaltend. Ein Follikel mit Cum. oophorus und Follikelhöhle mittleren Grades. Die C. l. enthalten wenig Fett.

Unsere Avitaminose-Versuche bestätigen die Angaben Reiss',* der bei Ratten Daueroestrus durch B-Avitaminose erzielt hat. Der histologische Befund an den Ovarien der durch Nährschaden zugrunde gegangenen Tiere ist im Verhältnis zu der Röntgenschädigung äußerst gering. Ohne auf die Hypothese der Cholesterinerhöhung im Blute, die Reiss als kausalen Faktor der Dauerbrunst ansah, näher einzugehen, zeigen die Versuche ebenfalls deutlich, daß die Schwere der histologischen Ovarschädigung der Ausschüttung von Hormon nicht proportional ist.

III. Daueroestrus durch Gifte.

A) Daueroestrus durch Adrenalinbehandlung.

Ueber Versuche, den Brunstzyklus bei der Maus mit Adrenalin zu beeinflussen, berichtet Kraul in seiner Arbeit („Der Einfluß der Innervation auf den Eierstock", Archiv f. Gyn., Bd. 131, S. 600—649). Er gibt an, daß weiße Mäuse unter dem Einfluß systematischer Adrenalinzufuhr den Zyklus verloren haben. Das Schollenstadium sei nicht eingetreten. Der Vaginalabstrich zeige durch längere Zeit ein Persistieren des Dioestrus bezw. Metoestrus. Das Follikelwachstum zeige sich gehemmt und der Bestand der interstitiellen Drüse gefördert. Auch auf die reichliche Durchblutung teils innerhalb erweiterter Gefäße, teils als Hämorrhagie des Stromas wies er hin.

---

* M. Reiss: „Brunstbeeinflussung und Cholesterinämie" Klin. Wochenschrift. Jg. 7, Nr. 18, S. 849, 1928.

Wir behandelten 7 infantile und 2 erwachsene Tiere täglich entweder mit 0,05 ccm Originallösung oder 0,1 ccm Adrenalin 1:1 verdünnt. Die Resultate sind ziemlich gleichlautend. Als markanteste Beispiele seien angeführt:

Maus 8910.

Maus 8910 erhielt ab 19. 1. täglich 0,1 ccm Adr. 1:1 verdünnt. Gewicht 6,7 g. Der Abstrich zeigt bei dem sexuell unreifen Tier Schleim und Leukozyten. Am 1. 2. beträgt das Gewicht 9,2 g, am 9. 2. 12,0 g, am 16. 2. wiegt die Maus 14,0 g. An diesem Tage zeigen sich zum ersten Mal Schollen im Sekret neben den Leukozyten. Das Schollenstadium wird in den nächsten Tagen stärker, die Leukozyten verschwinden fast völlig. Das Schollenstadium hält bis zum 28. 2., also 10 Tage an. Vom 28. 2.—2. 3. tritt ein Intervall auf, in dem Leukozyten und Epithelien die Schollen verdrängen. Vom 2.—6. 3. tritt ein Intervall auf, in dem Leukozyten und Epithelien die Schollen verdrängen. Vom 2.—6. 3. wieder Schollenstadium. Am 7. und 8. 3. verschwinden die Schollen, um aber vom 9.—23. 3. in einem 14-tägigen ununterbrochenen Daueroestrus zu erscheinen. Nach diesem Oestrus erscheint ein 2-tägiges Intervall mit Bild des Dioestrus. Vom 27. 3. bis zum Tode am 3. 4. tritt wieder fast reines Schollenstadium auf. Am 3. 4. getötet. Gewicht 17,4 g. Uteri groß. Ein Ovar für Fettfärbung, das andere in Zenker eingelegt. (s. Anhang Kurve 3).

Den histologischen Befund geben folgende Schnitte am besten wieder:

Schnitt Nr. 1 und Nr. 2: Ovar besteht vorwiegend aus Corpora lutea. Ein größerer Follikel mit Höhle und Ei, zwei mittlere Follikel, zahlreiche kleinere Follikel. Riesige Blutseen im Interstitium. Zahlreiche atretische Follikel.

Fettfärbung: Viel sudanophile Substanz im Interstitium und in den C. l.

Maus 9391.

Maus 9391 erhielt ab 20. 2. täglich 0,1 ccm Adrenalin 1:1 verdünnt subcutan. Gewicht 8 g. Sekret zeigt nur Schleim und Leukozyten. Ab 27. 2. 0,05 Originallösung. Bis zum 12. 3. keine Schollen. Am 12. 3. treten die ersten Schollen auf, während gleichzeitig die Leukozyten verschwinden. Am 16. 3. beträgt das Gewicht 13,7 g. Das Schollenstadium hält vom 13. 3.—3. 4. als fast dreiwöchiger reiner Daueroestrus an. Am 3. 4. getötet. Uteri groß, Ovarien eingelegt.

Den histologischen Befund gibt folgender Schnitt wieder:

Schnitt Nr. 3: Ovar zeigt einige große Follikel, 2–3 Corpora lutea. Atretische Follikel. Starke Thecazellenwucherung. Erweiterte Gefäße in der Mitte und am Rande des Ovars. Ungleichmäßige Färbung der Zellen.

Bei den erwachsenen, mit Adrenalin behandelten Tieren zeigte sich zwar kein eindeutiger Daueroestrus, aber doch verlängerte Brunstphasen. Da die Behandlungsdauer nur vier Wochen betrug, läßt sich daraus kein Schluß ziehen.

Die Adrenalinversuche ergaben bei den infantilen Tieren nach gewisser Behandlungszeit einen Daueroestrus. Die Angaben Kraul's, daß bei Adrenalinzufuhr der Zyklus der Maus aussetzt, konnten wir bei keinem einzigen Tier bestätigt finden. Auch bei den erwachsenen Tieren ließ sich das Schollenstadium durch Adrenalinzufuhr nicht unterdrücken. Trotz dieses biologisch entgegengesetzten Ergebnisses stimmen unsere histologischen Befunde mit denen Kraul's überein. Das Adrenalin zeigt deutlich follikelhemmende Wirkung, bedeutende Resistenz der Corpora lutea, Hämorrhagien im Stroma.

B) Daueroestrus durch Behandlung mit Narkoticis.

1. Daueroestrus durch Alkoholbehandlung.

Maus T 26.

Maus T 26 sexuell reif, wird ab 23. 3. untersucht und zeigt bis zum 2. 5. fünfmal und zwar am 28. 3., 3. 4., 21. 4., 25. 4., 2. 5., reines Schollenstadium und dazwischen normale dioestrische und metoestrische Phasen. Ab 2. 5. wird dem Tier täglich 0,1 ccm 70-prozentiger Alkohol subcutan injiziert. Am 3. und 4. 5. Metoestrus, daneben einzelne Schollen. Vom 5.—7. 5. reines Schollenstadium. Vom 8.—11. 5. erscheinen viele Leukozyten und Epithelien im Sekret. Vom 12.—17. 5. reines Schollenstadium. Diesem etwas verlängerten Oestrus folgt vom 18.—24. 5. ein verlängerter Metoestrus. Am 25. 5. getötet. Uteri etwas vergrößert. Ein Ovarium für Fettfärbung, das andere in Zenker eingelegt.

Histologische Beispiele:

Schnitt Nr. 3: Mehrere mittlere Follikel mit Cumulus oophorus und gut erhaltenem Ei. Drei bis vier ältere Corpora lutea.

Schnitt Nr. 4 bis Nr. 10: Ovar besteht aus einem übergroßen Follikel, der fast den Eindruck einer Cyste macht. Am Rande dieses großen Follikels noch einige kleine zusammengedrückte Follikel.

Fettfärbung: Kaum sudanophile Substanzen.

Maus T 62.

Maus T 62, erwachsen, wird vom 23. 3. an untersucht. Bis zum 23. 4. zeigt das Sekret Schleim, Epithelien und Leukozyten in mäßiger Zahl. Das erste reine Schollenstadium tritt am 25. und 26. 4. auf. Vom 2o. 4. bis 20. 6. zeigt sich noch achtmal reines Schollenstadium mit ziemlich regelmäßigen 5—7-tägigen Intervallen. Vom 21.—28. 6. tritt ein längerer Oestrus auf, der von einem kurzen Metoestrus gefolgt ist. Am 2. und 3. 7. wieder Oestrus, am 4. 7. Metoestrus. Ab 6. 7 bekommt das Tier täglich 0,1 ccm 35-prozentigen Alkohol subcutan. Vom 5. 7. bis 16. 7. zeigt das Tier einen 11-tägigen Oestrus, der aber vom 17. 7. bis 25. 7. von einem Metoestrus abgelöst wird. Hierauf scheint die Hormonproduktion wieder normal zu werden. Es tritt in ziemlich regelmäßigem Zyklus mit 3 -5-tägigen Intervallen stets ein mehrere Tage andauerndes Schollenstadium auf. Es ist immerhin auffallend, daß die Brunstphasen so schnell hintereinander und mit wachsender Intensität auftreten. Am 31. 12. beginnt schließlich ein Daueroestrus, der ununterbrochen fünf Wochen lang bis zum 8. 2. anhält. (s. Anhang Kurve 4). An manchen Tagen treten neben den Schollen Leukozyten auf. Am 8. 2. macht der Daueroestrus einen 14 Tage anhaltenden Metoestrus Platz. Vom 21. 23. 2. erscheinen wieder Schollen. Am 23. 2. getötet. Uteri riesengroß. Kapsel des rechten Ovars gespannt. Ein Ovarium für Fettfärbung, das andere in Zenker eingelegt.

Das Ovar zeigt histologisch:

Schnitt Nr. 3: Zwei kleine, ein mittlerer Follikel mit Höhle, ein großer Follikel mit großer Höhle, Cumulus oophorus und Ei. Die Follikel zeigen besonders in den Randpartien helle, blasig aufgetriebene Zellen und Vacuolen, stark erweiterte Gefäße und Blutungen.

Schnitt Nr. 4: Ovar stark durchblutet. Drei große Follikel mit Cumulus oophorus und gut erhaltenen Eiern. In einem großen Follikel mit Cum. ooph. mit Ei ist ein Haufen roter Blutkörperchen sichtbar. Da der Follikel in ununterbrochener Serie von Pol zu Pol geschnitten ist und nirgends geplatzt erscheint, so läßt sich über die Herkunft des Blutes in der Follikelhöhle nichts Bestimmtes sagen.

Fettfärbung: Massenhaft Fett im Interstitium des Ovars und in den Randzellen der Follikel. Dieser Befund deckt sich mit dem Befund am Hämatein-Eosin-gefärbten Ovar, wo wir degenerierte Randzellen der Follikel fanden.

Unsere Untersuchungen beweisen, daß man mit Alkohol eine Dauerbrunst auslösen kann. Allerdings tritt eine eindeutige Dauerbrunst erst nach längerer Behandlung auf. Die nur etwa 3 Wochen mti Alkohol behandelte Maus T 26 zeigte nur etwas verlängerte Zyklusphasen. Bei Maus T 62, die 7½ Monate täglich mit Alkohol behandelt wurde, zeigte sich nach etwa 5monatiger Alkoholzufuhr ein 5wöchiger Daueroestrus. Der histologische Befund an dem nur kurze Zeit behandelten Tier ist nicht erheblich. Es scheint eine Neigung zu cystischer Follikelbildung vorhanden. Der Befund an dem lange alkoholisierten Tier zeigt enorme Blutüberfüllung des Ovars und als besonderes Ergebnis das Auftreten einer Blutung innerhalb eines nicht geplatzten Follikels. Solche Blutungen in die Follikel sind bisher nur bei Darreichung von Hypophysenvorderlappenhormon (Prolan) gefunden worden. Bei Prolanzufuhr zeigen sich die Blutungen allerdings schon nach einigen Tagen. Das Follikelwachstum erscheint durch Alkohol kaum gehemmt, eher gefördert. Die Corpora lutea nehmen nur einen kleinen Teil des Ovars ein.

2. Daueroestrus durch Morphinbehandlung.

Maus T 60.

Maus T 60, erwachsen, wird vom 28. 3. an untersucht. Bis zum 31. 3. Bild des Dioestrus. Vom 2. 4.—5. 4. reines Schollenstadium. Vom 5.—11. 4. Intervall. Vom12.—17. 4. Schollenstadium. Vom 18.—23. 4. Dioestrus. Vom 24.—28. 4. Oestrus. Ab 2. 5. erhält das Tier täglich 0,1 ccm einer Lösung Morphium 0,2:10,0 = 0,002 g Morphium subc. Vom 3. 5.—8. 5. zeigen sich zahlreiche Leukozyten und viel Schleim im Sekret. Ab 9. 5.—23. 5. ein 14-tägiger ununterbrochener Oestrus. Am 23. 5. getötet. Uteri vergrößert. Ein Ovarium für Fettfärbung, das andere in Zenker eingelegt.

Histologisch:

Schnitt Nr. 2: Zahlreiche kleine und mittlere Follikel. Vier große Follikel mit großer Höhle. Zwölf z. T. große Corpora lutea. Interstitium zeigt enorm erweiterte Gefäße.

Schnitt Nr. 13: Ovar durch Blutungen direkt auseinander gesprengt. Corpora lutea beherrschen das Bild.

Fettfärbung: Wenig sudanophile Substanzen.

Maus T 63.

Maus T 63 wird ab 28. 3. untersucht und zeigt bis zum 2. 5. dreimal reines Schollenstadium mit etwa 7-tägigen Intervallen. Ab 2. 5. täglich 0,1 ccm Morphium, 0,2 : 10,0 subcutan. Ab 4. 5.—12. 5. zahlreiche Leukozyten. Daneben Schleim im Sekret. Am 14. 5. zahlreiche Epithelien, am 15. und 16. 5. Schollenstadium. Darauf vom 17.—26. 5. ausgesprochener Metoetrus. Am 4. 6. kurzes Schollenstadium, am 5. und 6. 6. Metoestrus. Vom 7.—14. 6. reines Schollenstadium. Die Hormonproduktion geht ziemlich unregelmäßig vom 15. 6.—1. 11. vor sich. Vorwiegend zeigt sich das Bild des Metoestrus von kurzen oestrischen Intervallen unterbrochen. Schollenstadium tritt erst vom 13. 9. an wieder häufiger auf, daneben zeigen sich aber im Sekret mehr oder minder viel Leukozyten, sodaß kein reiner Oestrus vorhanden ist. Erst am 2. 11. beginnt nach einer 10 Tage dauernden metoestrischen Phase ein reiner Daueroestrus, der bis zum 6. 12. ununterbrochen anhält. Am 6. 12. wird das Tier getötet. Uteri verdickt, violettrot. Gefäße gefüllt, Ovarien klein. Ein Ovarium für Fettfärbung, das andere in Zenker eingelegt. Scheide und Uterus in Formalin (s. Anh. Kurve 5).

Histologische Beispiele:

Schnitt Nr. 3: Kein erhaltener Follikel. Blasig degenerierte Zellen. Gefäßerweiterungen.

Schnitt Nr. 5: Ein größerer Follikel mit Cumulus oophorus und Ei. Das ganze Ovar ist von enorm ausgedehnten Gefäßen durchzogen.

Schnitt Nr. 7: Kleinere Follikel mit blasigen Zellen. Protoplasma und Kern schlecht färbbar. Riesig erweiterte Gefäße.

Fettfärbung: Ovar völlig verfettet.

Unsere Versuche mit Morphin zeigen, daß schon nach dreiwöchiger Morphinbehandlung die Blutgefäße des Ovariums mächtig erweitert sind. Nach 6monatiger Behandlung trat bei Maus T 62 ein Daueroestrus auf. Die so lange morphinisierten Ovarien zeigen Zerstörungen schwerster Art, ausgedehnte Gefäßerweiterungen, Degeneration der Gewebszellen.

Zusammenfassung.

1. Die Schädigung der Ovarien durch Röntgenstrahlen, avitaminotische Nahrung (polierter Reis), Adrenalin, Alkohol und Morphin gibt histologisch verschiedenartige Bilder. Trotz dieser Verschiedenheit der histologischen Befunde ist das biologische Resultat der Ovarschädigung auffallend gleichartig. Auf einer gewissen Stufe der Schädigung entsteht nämlich ein Daueroestrus, der auf die Ueberschüttung des Organismus mit Hormon zurückzuführen ist.

2. Die histologischen Befunde nach Röntgenbestrahlung ergaben eine Bestätigung der Angaben v. Schubert's, Parkes u. a.

3. Die Versuche mit Verfütterung von poliertem Reis ergaben eine Bestätigung der Angaben von M. Reiss, der nach B-Avitaminose konstant einen Daueroestrus bei Ratten auftreten sah. Der Daueroestrus durch Nährschaden tritt regelmäßig schon nach 4—6wöchiger entsprechender Ernährung auf.

4. Die histologischen Befunde nach Adrenalinbehandlung stimmen mit den Angaben Kraul's überein. Das biologische Resultat war jedoch niemals eine Hemmung des Schollenstadiums, sondern bei den erwachsenen Tieren verlängerte Brunstphasen, bei den infantilen Tieren eine Dauerbrunst, deren Beginn mit dem Einsetzen der sexuellen Reife zusammenzutreffen pflegte.

5. Bei den mit Alkohol behandelten Tieren zeigte sich nach langer Behandlungsdauer ebenfalls Dauerbrunst. Als besonderer Befund ist eine Blutung innerhalb eines intakten sprungreifen Follikels zu erwähnen, wie man sie sonst nur nach Prolanbehandlung zu sehen bekommt.

6. Die Ovarien der mit Morphin behandelten Tiere zeigen Gefäßerweiterungen und Gewebszerstörungen besonders schwerer

Art. Auch diese schwer veränderten Ovarien überschütten den Organismus noch mit Hormon und führen zur Dauerbrunst.

Die Dauerbrunst wird sowohl durch dauernde exogene Hormonzufuhr (Folliculin) als auch durch Schädigung des Eierstocks hervorgerufen. Sie stellt die letzte starke Hormonausschüttung vor dem Versiegen der Ovarialfunktion dar und kann von wochenlanger Dauer sein. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß man in der Beurteilung der Dauerbrunst vorsichtig sein muß. Es ist nicht angängig, von einer Symphaticotomie zu sprechen, wenn z. B. Adrenalin einen derartigen Daueroestrus hervorruft. Vielmehr handelt es sich um eine chronische Giftschädigung, wie wir sie auf die verschiedenste Weise, so auch durch Nährschäden und Narkotica, erzielen konnten.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. B. Zondek für die Anregungen und die in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellten Präparate aussprechen.

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Lebenslauf.

Ich, Fritz Faust, bin am 8. 1. 1903 zu Bejovar in Kroatien als Sohn des Kaufmanns Moritz Faust geboren. Im Jahre 1907 übersiedelte ich nach Wien und besuchte daselbst vom Jahre 1909—1913 die Allgemeine Volksschule Wien IX., d'Orsaygasse, vom Jahre 1913—1921 das Wiener Staatsgymnasium IX., das ich nach bestandener Reifeprüfung Juli 1921 verließ. Ich studierte darauf zwei Semester 1922/23 an der Wiener Universität Medizin. Die letzten 8 Semester meines Medizinstudiums vom März 1923 bis Juni 1927 studierte ich an der Friedrich Wilhelm-Universität Berlin, legte hier im Jahre 1924 das Physikum und im Jahre 1927 das medizinische Staatsexamen ab. Als Volontär-Medizinalpraktikant arbeitete ich im Winter 1927/28 an der III. Med. Univ.-Klinik unter Prof. Guggenheimer.